NLRP3 炎症小体在脑卒中后认知障碍中的研究进展

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0609

李晓晓[1]，白艳杰[2*]，王岩[1]，张雍闯[1]，陈淑颖[1]，陈丽敏[1]

基金项目：国家重点研发计划（2018YFC1706004）；河南省中医药科学研究专项重点课题（20-21ZY1009）；河南省中医药传承与创新人才工程（仲景工程）中医药学科拔尖人才（CZ0237-08）；河南省卫生健康委国家中医临床研究基地科研专项重点项目（2022JDZX005）；河南省重点研发与推广专项（222102310529）

1. 450046 河南省郑州市，河南中医药大学康复医学院
2. 450000 河南省郑州市，河南中医药大学第一附属医院康复中心
*通讯作者：白艳杰，副主任医师；E-mail:baiyj66@126.com

【摘要】 脑卒中后认知障碍（PSCI）是脑卒中患者的常见并发症，严重影响患者的生活质量。目前，PSCI 在临床治疗中尚未发现有效的针对性治疗措施。大量研究证实 NLRP3 炎症小体的活化在 PSCI 中起关键作用，且对其进行的许多抑制性治疗都显示出了改善认知障碍的功效。为此，本文总结了 NLRP3 炎症小体的活化和影响因素及其与 PSCI 的关系，旨在为 PSCI 的临床治疗研究提供参考。

【关键词】 脑卒中后认知障碍；NLRP3 炎症小体；神经炎症；线粒体功能障碍；综述

Advances of NLRP3 Inflammasome in Post-stroke Cognitive Impairment

LI Xiaoxiao[1]，*BAI Yanjie*[2*]，*WANG Yan*[1]，*ZHANG Yongchuang*[1]，*CHEN Shuying*[1]，*CHEN Limin*[1]
1.School of Rehabilitation Medicine，Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou 450046，China
2.Rehabilitation Center，the First Affiliated Hospital of Henan University of CM，Zhengzhou 450000，China
[*]Corresponding author: BAI Yanjie， Associate chief physician； E-mail:baiyj66@126.com

【Abstract】 Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is a common complication of stroke patients, which seriously affects the quality of life of patients. At present, PSCI has not found effective targeted treatment measures in clinical treatment. A large number of studies have confirmed that the activation of NLRP3 inflammasome plays a key role in PSCI, and many inhibitory treatments have shown the effect of improving cognitive impairment. Therefore, this paper summarized the activation and influencing factors of NLRP3 inflammasome and its relationship with PSCI, in order to provide reference for the clinical treatment of PSCI.

【Key words】 Post-stroke cognitive impairment; NLRP3 inflammasome; Neuroinflammation; Mitochondrial dysfunction; Review

脑卒中后认知障碍（post-stroke cognitive impairment，PSCI）是指脑卒中患者发病后 6 个月内出现符合认知障碍诊断标准的系列综合征[1]，临床主要表现为执行功能、注意力、记忆、言语、视空间能力等一项或多项认知领域的受损[2]，严重影响脑卒中患者的生活质量。研究表明，超过三分之一的脑卒中患者存在不同程度的认知功能下降[3]，且随着全球社会老龄化的日益突出，PSCI 患者不断增多，给个人、家庭和社会带来了沉重的负担。目前 PSCI 的发病机制尚不明确，神经炎症被认为是一个重要因素。大量实验证据表明，NLRP3 炎症小体的活化在 PSCI 中起关键作用[4,5]。NLRP3 炎症小体被脑卒中后引起的多种细胞内信号激活，介导慢性神经炎症反应、神经元死亡和细胞焦亡等，从而驱动 PSCI 的发生和进展[6]。更重要的是,已有研究证实使用针对 NLRP3 炎症小体的抑制性治疗可以减轻卒中小鼠的认知障碍[5]，但具体作用机制尚未完全清楚。因此，本综述对 NLRP3 炎症小体的活化和影响因素及其与 PSCI 的关系做一总结，以期为 PSCI 的临床治疗研究提供参考。

1 NLRP3 炎症小体表达与活化的影响因素

1.1 NLRP3 炎症小体的结构

炎症小体是一种细胞溶质多蛋白复合物，在先天性免疫中起着重要作用，主要由胞浆内模式识别受体（pattern recognition receptors，PRRs）、衔接蛋白结构域和效应结构域半胱氨酸蛋白酶-1 前体（pro-cysteinyl aspartate specific proteinase-1，pro-caspase-1）三部分组成[7]。在中枢神经系统中，炎症小体主要存在于免疫细胞、神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞的细胞质中[8]，可以识别病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns，PAMPs）和宿主来源的损伤信号相关分子模式（damage-associated molecular patterns，DAMPs）。NLRP3 炎症小体是目前报道中研究最多的炎症小体，与上述炎症小体的结构一样，NLRP3 炎症小体包括传感器蛋白含 pyrin 结构域 NOD 样受体家族 3（NOD-like receptors family pyrin domain containing 3，NLRP3）、衔接分子凋亡相关斑点样蛋白（apoptosis-associated speck-like protein containing CARD，ASC）和效应蛋白 pro-caspase-1[9]。这三种蛋白质通过紧

密相互作用以调节 NLRP3 炎症小体的功能。

1.2 NLRP3 炎症小体的活化

当前研究已证实的诱导 NLRP3 炎性小体活化的外源性刺激因子包括脂多糖（lipopolysaccharides，LPS）[10]、病毒 RNA[11]、棕榈酸酯[12]、二氧化硅[13]等，内源性刺激因子包括活性氧（reactive oxygen species，ROS）[6]、组织蛋白酶 B[14]、ATP[15]等。尽管上述因素诱导的 NLRP3 炎症小体的活化过程已被广泛研究，但其确切的分子机制仍需进一步的探索。目前认为有两种激活 NLRP3 炎症小体的信号通路，一种是涉及 pro-caspase-1 募集和 caspase-1 激活的经典信号通路，另一种是与小鼠 caspase-11 和人类 caspase-4、caspase-5 激活有关的非经典信号通路。

1.2.1 NLRP3 炎症小体的经典活化途径

NLRP3 炎症小体的活化包括启动和激活两个步骤[16]。在细胞静止状态下，NLRP3 和白细胞介素 1β（interleukin-1β，IL-1β）的基础水平被认为不足以激活炎症小体。因此，启动步骤促进了这些目标的转录。第一个阶段是启动阶段，NLRP3 受到危险信号（如 TLR4 激动剂或内源性分子）的刺激，诱导核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）表达，从而促进 NLRP3、IL-1β 和白介素 18（interleukin-18，IL-18）基因的转录，使 NLRP3、pro-IL-1β 和 pro-IL-18 的蛋白质表达增加[17]。第二个阶段是激活阶段，通常由 PAMPs 或 DAMPs 触发，从而完成 NLRP3 炎症小体的组装步骤。随后 pro-caspase-1 通过接头蛋白 ASC 募集，成簇的 pro-caspase-1 通过自催化和自切割形成活化的 caspase-1，后者切割 pro-IL-1β 和 pro-IL-18 产生活化形式的 IL-1β 和 IL-18。同时，活化的 caspase-1 可以通过裂解消化道皮肤素 D（gasderminD，GSDMD）引发细胞焦亡[18]。

1.2.2 NLRP3 炎症小体的非经典活化途径

在非经典激活途径中，NLRP3 炎症小体的活化主要是由小鼠 caspase-11 或人类 caspase-4 和 caspase-5 介导的。革兰氏阴性菌产生的 LPS 进入细胞质，可以与小鼠体内的 caspase-11 结合，从而触发其寡聚化和活化。活化的 caspase-11 诱导细胞焦亡并产生促炎细胞因子[19]。

1.3 NLRP3 炎症小体活化的影响因素

NLRP3 炎症小体活化的主要机制包括 K^+外流、溶酶体破坏后释放的组织蛋白酶 B、细胞外 Ca^{2+}稳态的变化以及 ROS 的产生[20]等。最新研究表明，线粒体是 NLRP3 炎症小体功能的中心调节剂，线粒体活性氧（mitochondrial reactive oxygen species，mtROS）的产生、线粒体 DNA（mitochondrial DNA，mtDNA）的释放、线粒体介导的细胞凋亡、线粒体钙超载以及线粒体参与 NLRP3 的定位都与 NLRP3 炎症小体活性的调节有关[21,22]。因此，本综述主要讨论线粒体功能障碍、线粒体相关内质网膜（mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane，MAM）、自噬和线粒体自噬在 NLRP3 炎症小体活化和调控中的作用。

1.3.1 线粒体功能障碍和 NLRP3 炎症小体活化

线粒体是细胞的代谢中心和能量工厂，提供细胞生物合成所需的底物和能量，对细胞命运起着决定性作用。线粒体在有氧代谢过程中通过呼吸链产生 mtROS。当线粒体功能受损时，mtROS 水平显著升高，mtROS 在细胞质中积累并与 NLRP3 炎症小体的成分相互作用，从而参与炎症小体的活化。Nakahira[23]等研究发现受损线粒体产生的 mtROS 是巨噬细胞激活 NLRP3 炎症小体所必需的。此外，越来越多的证据表明，使用破坏线粒体功能的化学抑制剂可触发 NLRP3 炎症小体活化。线粒体功能障碍诱导剂，如鱼藤酮（复合物 I 抑制剂）可导致 ROS 水平升高、NLRP3 炎症小体的活化以及小胶质细胞中 IL-1β 的表达[24]。此外，mtROS 清除剂 MitoTEMPO 可抑制损伤因子诱导的 NLRP3 炎症小体的活化，并减少 IL-1β 的分泌[25]。

线粒体功能障碍导致线粒体断裂增加，释放出 mtDNA、ATP、热休克蛋白 60（HSP60）、线粒体转录因子 A（TFAM）、心磷脂等。这些物质可作为 DAMPs 来诱导 NLRP3 炎症小体的活化[26]。其中 mtDNA 的研究最为广泛。在早期的研究中，Nakahira 等[23]研究表明 mtDNA 的释放对于 NLRP3 炎症小体的活化至关重要，并依赖于 ROS 的产生。Shimada 等[27]进一步利用转染 mtDNA 的 293 细胞证明 mtDNA 可以直接与 NLRP3 结合并介导 NLRP3 炎症小体的活化。细胞质中氧化 mtDNA 水平的增加亦可促进 NLRP3 炎症小体的活化[28]。艾地苯醌是一种众所周知的线粒体保护剂，Peng 等[29]在氧葡萄糖剥夺/再灌注（oxygen-glucose deprivation/reperfusion，OGD/R）损伤模型中发现，线粒体功能障碍导致 mtDNA 易位、mtROS 产生以及氧化 mtDNA 的细胞溶质积累，促进其与 NLRP3 的结合。而通过艾地苯醌治疗能有效阻断这一过程，并减轻 OGD/R 后 NLRP3 介导的炎症损伤。总之，越来越多的证据表明，mtDNA 通过促进 NLRP3 炎症小体活化与 IL-1β 的表达密切相关。

1.3.2 线粒体相关内质网膜对 NLRP3 炎症小体活化的调控

由内质网的亚结构域、线粒体外膜和一系列蛋白组成的动态连接称为 MAM[30]，其在物质转移和信号转导中起着重要作用。Zhou 等[31]研究发现在细胞未受刺激时，NLRP3 主要位于内质网膜和细胞质中。然而细胞在受刺激后，NLRP3 和 ASC 将重新分布并转移到核周区域的 MAM，这使得它们更容易感知线粒体损伤信号。MAM 也被视为炎性体组装和激活的平台。在炎性体形成过程中，乙酰化的 α-微管蛋白可以将线粒体迁移到核周区域，并促进线粒体

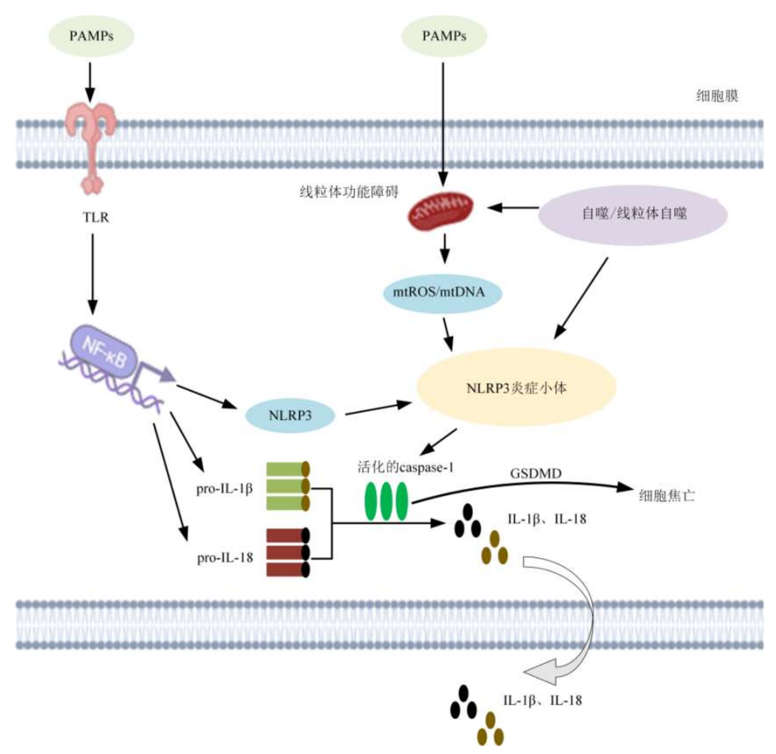
上的 ASC 与内质网上的 NLRP3 组装[32]。线粒体抗病毒信号蛋白（mitochondrial antiviral signaling protein，MAVS）是位于线粒体外膜的衔接分子，参与 I 型干扰素的分泌。作为 MAM 的重要组成部分，MAVS 在调节宿主的自然免疫中起着重要作用。研究发现，MAVS 可以将 NLRP3 募集到线粒体以应对病毒感染。MAVS 与 NLRP3 的 N 端氨基酸序列相连，这是 MAVS 与 NLRP3 相互作用的基础[33]。此外，Guan 等[34]研究证明 MAVS 能够通过将 E3 连接酶 TRAF3 募集到 ASC 来稳定 ASC 并诱导胞浆斑点的形成。MAVS 或 TRAF3 缺乏会损害 ASC 泛素化和细胞质斑点的形成，从而降低 NLRP3 炎症小体的活化。

普遍认为，Ca^{2+}在 NLRP3 炎症小体活化中起重要作用[35]。MAM 是介导 Ca^{2+}从内质网向线粒体转运的主要位点。IP3R-GRP75-VDAC-MCU 复合物是介导内质网 Ca^{2+}通过 MAM 区域转运至线粒体的经典途径[36]。这些蛋白质也 MAM 的组成成分。针对这些分子的抑制剂或基因敲除可能会减弱 NLRP3 炎症小体的活化。因此认为 MAM 功能的改变会影响 NLRP3 炎症小体的活化。

1.3.3　NLRP3 炎症小体通过自噬和线粒体自噬的负调控

自噬是细胞自身成分如细胞器和异常积累蛋白通过溶酶体系统非特异性降解的过程，对于维持细胞稳态和存活至关重要[37]。自噬已被证实与 NLRP3 炎症小体活化密切相关。Saitoh 等[38]报道了重要的自噬基因 Atg16L1 调节内毒素诱导的炎症小体活化。在 LPS 刺激的巨噬细胞中，Atg16L1 的缺乏可导致 NLRP3 炎症小体的活化和 IL-1β 的产生。自噬诱导剂，如雷帕霉素、二甲双胍等可激活小胶质细胞的自噬，促进细胞内错误折叠蛋白聚集体的吞噬和降解，从而有效抑制 NLRP3 炎症小体的过度活化[39]。越来越多的证据表明自噬是炎症小体的重要调节因子，它负向调节 NLRP3 炎症小体的活化。

线粒体自噬是一个选择性去除受损线粒体的过程。一旦发生线粒体功能障碍，线粒体自噬便可以促进线粒体的更新，从而维持线粒体的质量控制。如上所述，大量证据表明受损的线粒体通过多种方式活化 NLRP3 炎症小体。因此，线粒体自噬可以被认为是调节 NLRP3 炎症小体活化的重要途径。Li 等[40]研究了线粒体自噬的核心参与者 Parkin 在宿主抗病毒反应中的作用，发现 Parkin 缺乏通过增强 mtROS 介导的 NLRP3 炎症小体活化来增强先天性抗病毒炎症并促进病毒清除。此外，Peng 等[41]研究发现线粒体自噬诱导剂可以增强清除功能失调的线粒体的能力，从而抑制 NLRP3 炎症小体的活化。综上发现，自噬和线粒体自噬作为一种保护细胞免受过度炎症的自限性方式，对 NLRP3 炎症小体的活化具有负向调节的作用。NLRP3 炎症小体的具体活化和调控过程，见图 1。



注：PAMPs=病原体相关分子模式，TLR=Toll 样受体，NF-κB=核因子-κB，mtROS=线粒体活性氧，mtDNA=线粒体 DNA，NLRP3=传感器蛋白含 pyrin 结构域 NOD 样受体家族 3，pro-IL-1β=白介素 1β 前体，pro-IL-18=白介素 18 前体，caspase-1=半胱氨酸蛋白酶-1，GSDMD=消化道皮肤素 D，IL-1β=白细胞介素 1β，IL-18=白介素 18

图一　NLRP3 炎症小体的活化和调控过程

Figure 1　Activation and regulation of NLRP3 inflammasome

2　NLRP3 炎症小体与 PSCI 的关系

2.1　NLRP3 炎症小体在 PSCI 中表达量升高

PSCI 发病机制复杂，其中炎症反应在其发生中起着关键作用[42]。脑卒中发生后，一方面，外周淋巴组织释放淋巴细胞分泌炎症因子，淋巴细胞及炎症因子侵入大脑，破坏血脑屏障，造成神经组织损伤；另一方面，脑缺血后释放趋化因子，促使局部炎症因子和黏附分子等释放，引发炎性反应，进一步造成神经元的损伤[43]，引起认知功能障碍。NLRP3 炎症小体是脑血管疾病产生的最广泛的复合小体之一，在大脑中大量表达。NLRP3 炎症小体或通过促进脑卒中后的炎症反应引起 PSCI 的发生, 近年来先后有学者从不同层面证实了 NLRP3 炎症小体与 PSCI 的密切关系。动物实验显示，双侧颈总动脉狭窄（bilateral common carotid artery stenosis，BCAS）模型小鼠与假手术组相比，NLRP3 炎症小体在 2 周和 4 周显著增加，且在白质和胼胝体的神经胶质细胞中观察到免疫反应，与假手术组相比，模型组中 IL-18、IL-1β 浓度明显升高[44]。同时，通过对 HT22 细胞进行 OGD/R 处理构建体外 PSCI 模型发现，与对照组相比，OGD/R 模型 NLRP3、ASC、裂解的 caspase-1、IL-1β 和 IL-18 水平升高[45]。在临床研究中，吴金波等[46]为了探究 NLRP3 与高血压脑出血患者发生认知功能损害的关系，分别从高血压脑出血发生认知障碍患者与高血压脑出血未发生认知障碍患者外周血血清中检测 NLRP3 mRNA 水平，与对照组相比，发生认知障碍组血清 NLRP3 mRNA 水平显著升高。李国丽等[47]对 52 例急性缺血性脑卒中后认知障碍患者和 61 例急性缺血性脑卒中后认知正常患者外周血比较发现，认知障碍组 NLRP3、IL-1β、IL-18 水平显著高于认知正常组。此外，赵凤华等[48]发现与正常人群的外周静脉血相比，急性缺血性脑卒中患者的 NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1β 的表达量更高，且 NLRP3 炎症小体的活化程度越高其认知障碍程度越重。上述研究证明，NLRP3 炎症小体活化水平与 PSCI 的发生和预后相关。

表 1 NLRP3 炎症小体在 PSCI 中表达量升高的相关研究

Table 1 Studies on the increased expression of NLRP3 inflammasome in PSCI

第一作者	发表年份	研究类型	主要结果
Matsuyama[44]	2020	动物实验	NLRP3 炎症小体↑、IL-18↑、IL-1β↑
Li[45]	2022	细胞实验	NLRP3↑、ASC↑、caspase-1↑、IL-1β↑、IL-18↑
吴金波[46]	2021	临床研究	NLRP3 mRNA↑
李国丽[47]	2022	临床研究	NLRP3↑、IL-1β↑、IL-18↑
赵凤华[48]	2021	临床研究	NLRP3↑、ASC↑、caspase-1↑、IL-1β↑

注：↑表示上调，NLRP3=核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3，IL-1β=白细胞介素 1β，IL-18=白介素 18，ASC=衔接分子凋亡相关斑点样蛋白，caspase-1=半胱氨酸蛋白酶-1

2.2 抑制 NLRP3 炎症小体改善 PSCI 的治疗方法

鉴于 NLRP3 炎症小体在 PSCI 发病机制中的重要作用，探索其用于改善 PSCI 的治疗方法也成为该领域的热门话题。大量研究发现，多种药物及治疗措施通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化来改善 PSCI。

2.2.1 靶向药物治疗

MCC950 是一种选择性的 NLRP3 小分子抑制剂，可直接与 NLRP3 的 NACHT 结构域中的 walker B 基序相互作用，阻断 NLRP3 ATPase 的活性，使之失去水解 ATP 的能力，从而阻断 NLRP3 寡聚化和形成[49]。通过建立光血栓形成中风小鼠模型，发现 MCC950 可以通过减少小胶质细胞数量，增加神经元数量，促进海马神经发生，最终改善 PSCI[5]。

钙调素抑制剂之一的 DY-9836 被发现可以通过抑制亚硝化应激和 NLRP3 信号传导显著增强认知功能。Wang 等[50]使用双侧颈动脉狭窄小鼠模型，分别给予 DY-9836（0.5 mg/kg）、DY-9836（1 mg/kg）、纳米药物传递系统封装的 DY-9836（0.25 mg/kg）进行干预，结果显示，DY-9836（1 mg/kg）或纳米药物传递系统封装的 DY-9836（0.25 mg/kg）可减轻模型小鼠海马依赖的空间认知功能障碍，这种药理作用与过氧亚硝酸盐形成的减少和 NLRP3/caspase-1/IL-1β 信号传导的下调相关。

Feng 等[51]研究发现在 LPS 处理的大鼠海马和小胶质细胞中，NLRP3、caspase-1 和促炎细胞因子（IL-1β 和 IL-18）的表达上调，而 miR-138-5p 的表达下调，随后通过预处理补充 miR-138-5p 可以改善大鼠的神经炎症和认知功能，实验表明 miR-138-5p 与 NLRP3 的 3′-UTR 位点之间的特异性相互作用，其中 NLPR3 是 miR-138-5p 的直接靶标。

2.2.2 中药治疗

Zhang 等[52]研究发现牡荆素通过降低 NLRP3、caspase-1、IL-1β、IL-6 和裂解的 caspase-3 的表达来改善永久性双侧颈总动脉闭塞模型小鼠的认知障碍，并通过体外实验验证牡荆素能够抑制 NLRP3 炎症小体介导的炎症反应。

Kellerin 是一种从传统中药阿魏中提取的新型化合物，具有强大的抗神经炎症作用。通过双侧颈总动脉阻塞建立 PSCI 小鼠模型，发现 Kellerin 可以通过抑制 NLRP3 炎症小体通路的激活，调节小胶质细胞的极化，从而改善模型小鼠的认知功能[53]。

黄芪甲苷是从中药材黄芪中分离得到的主要活性成分，Li 等[54]研究发现，黄芪甲苷通过控制 ROS 的产生来抑制 NLRP3 炎症小体活化，降低海马中小胶质细胞的过度激活和炎性细胞因子的过度表达，通过其抗炎作用对短暂

性脑缺血再灌注小鼠发挥改善认知障碍作用。

蛇床子素是来自中药蛇床子的香豆素类化合物，在不同的动物模型中存在神经保护作用[55]；通过对双侧颈总动脉闭塞诱导的大鼠模型进行研究发现，蛇床子素能够改善海马神经元病理损伤，抑制小胶质细胞的活化，并通过抑制 NLRP3 炎症小体活化，减少海马中的 β 样淀粉蛋白（amyloid β-protein，Aβ）沉积，最终增强模型大鼠空间学习、记忆和工作能力[56]。

在双侧颈总动脉闭塞建立的认知障碍大鼠模型中，通过梅素治疗降低模型大鼠神经炎症，抑制了神经胶质增生并减弱 NLRP3 和 NF-κB 的激活，改善了模型大鼠的认知障碍[4]。

Shi 等[57]通过网络药理学分析发现，益智通脉汤中的 5 个核心化合物具有抗血管性痴呆作用，其潜在机制可能是通过抑制 NLRP3 炎症小体、TNF 信号通路和 toll 样受体信号通路改善其认知障碍。随后，使用分子对接技术将关键化合物与 NLRP3 炎症小体中的相关蛋白（NLRP3、ASC、caspase-1、IL-18 和 IL-1β）对接，发现这些化合物自发地与以上蛋白质结合。但益智通脉汤为成方，组方中的有效成分复杂，在抑制 NLRP3 炎症小体活化中具体起作用的成分有待于深入研究。

2.2.3 现代康复

Xia 等[58]发现小脑顶核电刺激治疗可通过下调 NLRP3、caspase-1、IL-1β、IL-18 的表达，抑制自噬过程和炎症反应，从而减轻神经元的凋亡，改善动脉闭塞法建立模型大鼠的认知障碍。

2.2.4 中医传统技术

Du 等[59]通过双侧颈总动脉闭塞建立血管性痴呆模型大鼠，发现针刺足三里和百会穴治疗可以使模型大鼠海马神经元丢失和氧化应激减少，硫氧还蛋白相互作用蛋白、NLRP3、caspase-1 和 IL-1β 的表达降低，从而促进模型大鼠认知功能的恢复。

Zhong 等[60]研究表明，电针神庭和百会穴位能够减轻脑缺血再灌注损伤大鼠的认知障碍，其通过上调线粒体自噬相关蛋白和抑制脑缺血再灌注损伤后 ROS 诱导的 NLRP3 炎症小体活化发挥神经保护作用。

还有研究发现脊柱推拿对缺血缺氧性大鼠模型认知功能的改善作用，脊柱推拿治疗通过抑制 NLRP3 炎症小体活化以及活化后细胞焦亡相关分子的表达，减轻炎症的级联反应，最终改善缺血缺氧所致的认知功能下降[61]。

表 2 抑制 NLRP3 炎症小体改善 PSCI 的研究

Table 2 Studies on inhibition NLRP3 inflammasome to improve PSCI

第一作者	发表年份	研究类型	干预方式	治疗作用机制
Li[5]	2020	动物实验	MCC950	阻断 NLRP3 寡聚化和形成，减少小胶质细胞数量，增加神经元数量，促进海马神经发生
Wang[50]	2017	动物实验	DY-9836	抑制亚硝化应激和 NLRP3 信号传导
Feng[51]	2021	动物实验	miR-138-5p	与 NLRP3 特异性相互作用，改善神经炎症
Zhang[52]	2021	动物+细胞实验	牡荆素	抑制 NLRP3 炎症小体介导的炎症反应
Zhang[53]	2020	动物实验	Kellerin	抑制 NLRP3 炎症小体通路的激活，调节小胶质细胞的极化
Li[54]	2017	动物实验	黄芪甲苷	控制 ROS 的产生来抑制 NLRP3 炎症小体活化，降低海马中小胶质细胞的过度激活和炎性细胞因子的过度表达
Liu[56]	2020	动物实验	蛇床子素	改善海马神经元损伤，抑制小胶质细胞活化，并通过抑制 NLRP3 炎症小体活化减少海马中的 Aβ 沉积
Bang[4]	2019	动物实验	梅素	抑制神经胶质增生并减弱 NLRP3 和 NF-κB 的激活
Shi[57]	2021	网络药理学和分子对接	益智通脉汤	抑制 NLRP3 炎症小体、TNF 信号通路和 toll 样受体信号通路
Xia[58]	2019	动物实验	小脑顶核电刺激	下调 NLRP3、caspase-1、IL-1β、IL-18 的表达，抑制自噬过程和炎症反应，从而减

				轻神经元的凋亡
Du[59]	2018	动物实验	针刺足三里和百会穴	减少海马神经元丢失和氧化应激，降低硫氧还蛋白相互作用蛋白、NLRP3、caspase-1 和 IL-1β 的表达
Hong[60]	2022	动物实验	电针神庭和百会穴	上调线粒体自噬相关蛋白和抑制 ROS 诱导的 NLRP3 炎症小体活化发挥神经保护作用
任宁娜[61]	2021	动物实验	脊柱推拿	抑制 NLRP3 炎症小体活化以及活化后细胞焦亡相关分子的表达，减轻炎症的级联反应

注：NLRP3=核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3，ROS=活性氧，Aβ=β 样淀粉蛋白，NF-κB=核因子 κB，caspase-1=半胱氨酸蛋白酶-1，IL-1β=白细胞介素 1β，IL-18=白介素 18

3 小结与展望

随着研究的不断深入，人们对 NLRP3 炎症小体的组成、活化和调控有了一定的认识，但其在疾病中的确切分子机制尚未完全阐明。近年来，越来越多的证据表明 NLRP3 炎症小体的活化在 PSCI 的发病和进展中起着重要作用。在 PSCI 的细胞和动物模型中，针对 NLRP3 或其炎症小体成分的抑制措施可以减轻炎症反应和相应的病理特征，从而促进其认知功能的恢复。因此，靶向 NLRP3 炎症小体可能是 PSCI 治疗的新趋势。到目前为止，尽管许多药物和治疗措施已成功鉴定出能够抑制 NLRP3 炎症小体的活化，但它们临床中的治疗效果和安全性仍有待进一步验证，因此该文总结归纳的研究也较为有限。在神经系统疾病中，靶向 NLRP3 炎症小体的治疗药物的开发还需要通过其在血脑屏障中的渗透性来评估。更重要的是，在获得理想治疗值的前提下，不会对全身或中枢神经系统产生毒性作用。此外，PSCI 是一个慢性进行性疾病，通常需要在早期进行干预。但长期使用炎症小体靶向药物是否会影响 PSCI 患者的健康还需要进一步评估。鉴于中草药和中医特色疗法具有良好的安全性和较小的副作用，它们可能为 PSCI 的治疗提供新的方向。

作者贡献：李晓晓进行文章的构思、设计与撰写；王岩进行文献/资料收集及可行性分析；张雍闯进行文献/资料的整理与分析；陈淑颖、陈丽敏进行论文修订；白艳杰负责文章的质量控制及审校，并对文章整体负责。

本文无利益冲突。

本文文献检索策略：

计算机检索 PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台等数据库，并手工检索纳入文献的参考文献，检索时间为建库至 2022 年 5 月，中文检索词包括“NLRP3 炎症小体”“神经炎症”“脑卒中后认知障碍”，英文检索词包括“NLRP3 inflammasome”“NLRP3”“post-stroke cognitive impairment”。文献纳入的标准：基于调控 NLRP3 炎症小体改善脑卒中后认知障碍的临床研究、基础研究和文献研究。文献排除的标准：重复发表的文献、无法获取全文和数据的文献、年份陈旧、质量较差的文献等。

参考文献

[1] 董强, 郭起浩, 罗本燕, et al. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(06): 519-531. DOI: CNKI:SUN:ZUZH.0.2017-06-013.

DONG Q,GUO Q H,LUO B Y,et al. Expert consensus on the management of post-stroke cognitive impairment[J]. Chinese Journal of Stroke, 2017, 12(06): 519-531. DOI: CNKI:SUN:ZUZH.0.2017-06-013.

[2] Verstraeten S, Mark R E, Dieleman J, et al. Motor Impairment Three Months Post Stroke Implies A Corresponding Cognitive Deficit[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(10): 105119. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105119.

[3] Mijajlovic M D, Pavlovic A, Brainin M, et al. Post-stroke dementia - a comprehensive review[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 11. DOI: 10.1186/s12916-017-0779-7.

[4] Bang J, Kim M S, Jeon W K. Mumefural Ameliorates Cognitive Impairment in Chronic Cerebral Hypoperfusion via Regulating the Septohippocampal Cholinergic System and Neuroinflammation[J]. Nutrients, 2019, 11(11). DOI: 10.3390/nu11112755.

[5] Li Y Q, Chen J X, Li Q W, et al. Targeting NLRP3 inflammasome improved the neurogenesis and post-stroke cognition in a mouse model of photothrombotic stroke[J]. Neuroreport, 2020, 31(11): 806-813. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001489.

[6] Poh L, Sim W L, Jo D G, et al. The role of inflammasomes in vascular cognitive impairment[J]. Mol Neurodegener, 2022, 17(1): 4. DOI: 10.1186/s13024-021-00506-8.

[7] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta[J]. Mol Cell, 2002, 10(2): 417-26. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
[8] Von Herrmann K M, Salas L A, Martinez E M, et al. NLRP3 expression in mesencephalic neurons and characterization of a rare NLRP3 polymorphism associated with decreased risk of Parkinson's disease[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2018, 4: 24. DOI: 10.1038/s41531-018-0061-5.
[9] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes[J]. Cell, 2010, 140(6): 821-32. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
[10] Ma X, Li Y, Shen W, et al. LPS Mediates Bovine Endometrial Epithelial Cell Pyroptosis Directly Through Both NLRP3 Classical and Non-Classical Inflammasome Pathways[J]. Front Immunol, 2021, 12: 676088. DOI: 10.3389/fimmu.2021.676088.
[11] Allen I C, Scull M A, Moore C B, et al. The NLRP3 inflammasome mediates in vivo innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA[J]. Immunity, 2009, 30(4): 556-65. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.02.005.
[12] Byeon H E, Jeon J Y, Kim H J, et al. MicroRNA-132 Negatively Regulates Palmitate-Induced NLRP3 Inflammasome Activation through FOXO3 Down-Regulation in THP-1 Cells[J]. Nutrients, 2017, 9(12). DOI: 10.3390/nu9121370.
[13] Ko J W, Shin N R, Je-Oh L, et al. Silica dioxide nanoparticles aggravate airway inflammation in an asthmatic mouse model via NLRP3 inflammasome activation[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2020, 112: 104618. DOI: 10.1016/j.yrtph.2020.104618.
[14] Bai H, Yang B, Yu W, et al. Cathepsin B links oxidative stress to the activation of NLRP3 inflammasome[J]. Exp Cell Res, 2018, 362(1): 180-187. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.11.015.
[15] Amores-Iniesta J, Barbera-Cremades M, Martinez C M, et al. Extracellular ATP Activates the NLRP3 Inflammasome and Is an Early Danger Signal of Skin Allograft Rejection[J]. Cell Reports, 2017, 21(12): 3414-3426. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.079.
[16] Yang Y, Wang H, Kouadir M, et al. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2): 128. DOI: 10.1038/s41419-019-1413-8.
[17] Lamkanfi M, Dixit V M. Mechanisms and functions of inflammasomes[J]. Cell, 2014, 157(5): 1013-22. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.007.
[18] Swanson K V, Deng M, Ting J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477-489. DOI: 10.1038/s41577-019-0165-0.
[19] Downs K P, Nguyen H, Dorfleutner A, et al. An overview of the non-canonical inflammasome[J]. Molecular Aspects of Medicine, 2020, 76. DOI: 10.1016/j.mam.2020.100924.
[20] Kelley N, Jeltema D, Duan Y, et al. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13). DOI: 10.3390/ijms20133328.
[21] Lawlor K E, Vince J E. Ambiguities in NLRP3 inflammasome regulation: Is there a role for mitochondria?[J]. Biochimica Et Biophysica Acta-General Subjects, 2014, 1840(4): 1433-1440. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.08.014.
[22] Rimessi A, Bezzerri V, Patergnani S, et al. Mitochondrial Ca2+-dependent NLRP3 activation exacerbates the Pseudomonas aeruginosa-driven inflammatory response in cystic fibrosis[J]. Nature Communications, 2015, 6. DOI: 10.1038/ncomms7201.
[23] Nakahira K, Haspel J A, Rathinam V A, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome[J]. Nat Immunol, 2011, 12(3): 222-30. DOI: 10.1038/ni.1980.
[24] Sarkar S, Malovic E, Harishchandra D S, et al. Mitochondrial impairment in microglia amplifies NLRP3 inflammasome proinflammatory signaling in cell culture and animal models of Parkinson's disease[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2017, 3: 30. DOI: 10.1038/s41531-017-0032-2.
[25] Ding W, Liu T, Bi X, et al. Mitochondria-Targeted Antioxidant Mito-Tempo Protects Against Aldosterone-Induced Renal Injury In Vivo[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(2): 741-750. DOI: 10.1159/000485287.
[26] Dela Cruz C S, Kang M J. Mitochondrial dysfunction and damage associated molecular patterns (DAMPs) in chronic inflammatory diseases[J]. Mitochondrion, 2018, 41: 37-44. DOI: 10.1016/j.mito.2017.12.001.
[27] Shimada K, Crother T R, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis[J]. Immunity, 2012, 36(3): 401-14. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.01.009.
[28] Zhong Z, Liang S, Sanchez-Lopez E, et al. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activ

ation[J]. Nature, 2018, 560(7717): 198-203. DOI: 10.1038/s41586-018-0372-z.
[29] Peng J, Wang H, Gong Z, et al. Idebenone attenuates cerebral inflammatory injury in ischemia and reperfusion via dampening NLRP3 inflammasome activity[J]. Mol Immunol, 2020, 123: 74-87. DOI: 10.1016/j.molimm.2020.04.013.
[30] 李程飞, 潘益凯, 李曦, et al. 线粒体相关内质网膜（MAMs）在心血管疾病中的研究进展[J]. 心脏杂志, 2022, 34(01): 79-84. DOI: 10.12125/j.chj.202104088.
LI C F,PAN Y K,LI X,et al. Research progress of mitochondrial associated endoplasmic reticulum membranes (MAMS) in cardiovascular diseases[J]. Heart Journal, 2022, 34(01): 79-84. DOI: 10.12125/j.chj.202104088.
[31] Zhou R B, Yazdi A S, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation (vol 469, pg 221, 2011)[J]. Nature, 2011, 475(7354). DOI: 10.1038/nature09663.
[32] Misawa T, Takahama M, Kozaki T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome[J]. Nature Immunology, 2013, 14(5): 454-+. DOI: 10.1038/ni.2550.
[33] Subramanian N, Natarajan K, Clatworthy M R, et al. The Adaptor MAVS Promotes NLRP3 Mitochondrial Localization and Inflammasome Activation[J]. Cell, 2013, 153(2): 348-361. DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.054.
[34] Guan K, Wei C W, Zheng Z R, et al. MAVS Promotes Inflammasome Activation by Targeting ASC for K63-Linked Ubiquitination via the E3 Ligase TRAF3[J]. Journal of Immunology, 2015, 194(10): 4880-4890. DOI: 10.4049/jimmunol.1402851.
[35] Horng T. Calcium signaling and mitochondrial destabilization in the triggering of the NLRP3 inflammasome[J]. Trends in Immunology, 2014, 35(6): 253-261. DOI: 10.1016/j.it.2014.02.007.
[36] Szabadkai G, Bianchi K, Varnai P, et al. Chaperone-mediated coupling of endoplasmic reticulum and mitochondrial Ca2+ channels[J]. Journal of Cell Biology, 2006, 175(6): 901-911. DOI: 10.1083/jcb.200608073.
[37] Mameli E, Martello A, Caporali A. Autophagy at the interface of endothelial cell homeostasis and vascular disease[J]. Febs Journal, 2021. DOI: 10.1111/febs.15873.
[38] Saitoh T, Fujita N, Jang M H, et al. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 beta production[J]. Nature, 2008, 456(7219): 264-U68. DOI: 10.1038/nature07383.
[39] Qiu W Q, Pan R, Tang Y, et al. Lychee seed polyphenol inhibits A beta-induced activation of NLRP3 inflammasome via the LRP1/AMPK mediated autophagy induction[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 130. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110575.
[40] Li J, Ma C M, Long F, et al. Parkin Impairs Antiviral Immunity by Suppressing the Mitochondrial Reactive Oxygen Species-NIrp3 Axis and Antiviral Inflammation[J]. Iscience, 2019, 16: 468-+. DOI: 10.1016/j.isci.2019.06.008.
[41] Peng W, Peng F, Lou Y L, et al. Autophagy alleviates mitochondrial DAMP-induced acute lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome[J]. Life Sciences, 2021, 265. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118833.
[42] Zhang X X, Bi X. Post-Stroke Cognitive Impairment: A Review Focusing on Molecular Biomarkers[J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2020, 70(8): 1244-1254. DOI: 10.1007/s12031-020-01533-8.
[43] Lallier S W, Graf A E, Waidyarante G R, et al. Nurr1 expression is modified by inflammation in microglia[J]. Neuroreport, 2016, 27(15): 1120-7. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000665.
[44] Matsuyama H, Shindo A, Shimada T, et al. Chronic cerebral hypoperfusion activates AIM2 and NLRP3 inflammasome[J]. Brain Research, 2020, 1736. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146779.
[45] Li Y, Peng B, Li Y, et al. MiR-203a-3p/153-3p improves cognitive impairments induced by ischemia/reperfusion via blockade of SRC-mediated MAPK signaling pathway in ischemic stroke[J]. Chem Biol Interact, 2022, 358: 109900. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.109900.
[46] 吴金波, 杨春兰, 姚振兴, et al. 血清 sRAGE、25-羟维生素-D3、NLRP3 mRNA 与高血压脑出血患者发生认知功能损害的关系[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(10): 1492-1495,1500. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20200930-01369.
WU J B,YANG C L,YAO Z X,et al. Relationship between serum sRAGE, 25 hydroxyvitamin-d3, NLRP3 mRNA and cognitive impairment in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. Chinese Journal of Physicians, 2021, 23(10): 1492-1495,1500. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20200930-01369.
[47] 李国丽, 许海霞, 岑岚, et al. NLRP3 炎症小体的活化水平与急性缺血性脑卒中患者认知功能改变的关系[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(02): 67-71.
LI G L,XU H X,CEN L,et al. Relationship between the activation level of NLRP3 inflammatory bodies and the changes of cognitive function in patients with acute ischemic stroke[J]. Journal of Brain and Neurological Diseases, 2022, 30

(02): 67-71.
[48] 赵凤华, 李万春, 阮世旺, et al. NLRP3 炎症小体的活化水平与急性缺血性脑卒中患者认知功能改变的关系[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2021, 30(06): 515-521. DOI: 10.3760/cma.j.cn371468-20210105-00009.
ZHAO F H,LI W C,RUAN S W,et al. Relationship between the activation level of NLRP3 inflammatory bodies and the changes of cognitive function in patients with acute ischemic stroke[J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2021, 30(06): 515-521. DOI: 10.3760/cma.j.cn371468-20210105-00009.
[49] Coll R C, Hill J R, Day C J, et al. MCC950 directly targets the NLRP3 ATP-hydrolysis motif for inflammasome inhibition[J]. Nat Chem Biol, 2019, 15(6): 556-559. DOI: 10.1038/s41589-019-0277-7.
[50] Wang R, Yin Y X, Mahmood Q, et al. Calmodulin inhibitor ameliorates cognitive dysfunction via inhibiting nitrosative stress and NLRP3 signaling in mice with bilateral carotid artery stenosis[J]. CNS Neurosci Ther, 2017, 23(10): 818-826. DOI: 10.1111/cns.12726.
[51] Feng X, Hu J, Zhan F, et al. MicroRNA-138-5p Regulates Hippocampal Neuroinflammation and Cognitive Impairment by NLRP3/Caspase-1 Signaling Pathway in Rats[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 1125-1143. DOI: 10.2147/JIR.S304461.
[52] Zhang Q, Fan Z, Xue W, et al. Vitexin regulates Epac and NLRP3 and ameliorates chronic cerebral hypoperfusion injury[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2021, 99(10): 1079-1087. DOI: 10.1139/cjpp-2021-0034.
[53] Zhang W, Mi Y, Jiao K, et al. Kellerin alleviates cognitive impairment in mice after ischemic stroke by multiple mechanisms[J]. Phytother Res, 2020, 34(9): 2258-2274. DOI: 10.1002/ptr.6676.
[54] Li M, Li H, Fang F, et al. Astragaloside IV attenuates cognitive impairments induced by transient cerebral ischemia and reperfusion in mice via anti-inflammatory mechanisms[J]. Neurosci Lett, 2017, 639: 114-119. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.12.046.
[55] Jarzab A, Grabarska A, Skalicka-Wozniak K, et al. Pharmacological features of osthole[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2017, 71(0): 411-421. DOI: 10.5604/01.3001.0010.3824.
[56] Liu Y, Chen X, Gong Q, et al. Osthole Improves Cognitive Function of Vascular Dementia Rats: Reducing Abeta Deposition via Inhibition NLRP3 Inflammasome[J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(9): 1315-1323. DOI: 10.1248/bpb.b20-00112.
[57] Shi H S, Dong C D, Wang M, et al. Exploring the mechanism of Yizhi Tongmai decoction in the treatment of vascular dementia through network pharmacology and molecular docking[J]. Annals of Translational Medicine, 2021, 9(2). DOI: 10.21037/atm-20-8165.
[58] Xia D J, Sui R B, Min L Q, et al. Fastigial nucleus stimulation ameliorates cognitive impairment via modulating autophagy and inflammasomes activation in a rat model of vascular dementia[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2019, 120(4): 5108-5117. DOI: 10.1002/jcb.27787.
[59] Du S Q, Wang X R, Zhu W, et al. Acupuncture inhibits TXNIP-associated oxidative stress and inflammation to attenuate cognitive impairment in vascular dementia rats[J]. Cns Neuroscience & Therapeutics, 2018, 24(1): 39-46. DOI: 10.1111/cns.12773.
[60] Zhong X Y, C B, Li Z F, et al. Electroacupuncture Ameliorates Cognitive Impairment Through the Inhibition of NLRP3 Inflammasome Activation by Regulating Melatonin-Mediated Mitophagy in Stroke Rats[J]. Neurochemical Research, 2022. DOI: 10.1007/s11064-022-03575-3.
[61] 任宁娜. 脊柱推拿抑制 NLRP3 诱导的细胞焦亡改善脑瘫认知功能损伤的实验研究[D]. 云南中医药大学, 2021. DOI: 10.27460/d.cnki.gyzyc.2021.000219.
REN N N. Experimental study on spinal massage inhibiting NLRP3 induced cell death and improving cognitive impairment in cerebral palsy[D]. Yunnan University of traditional Chinese Medicine, 2021. DOI: 10.27460/d.cnki.gyzyc.2021.000219.